

Prof.dr hab.n.med.Rodryg Ramlau

Katedra i Klinika Onkologii

Uniwersytet Medyczny im.Karola Marcinkowskiego , Poznań

DZIENNIK
WYDZIAŁ ILEKCYJNY
KATEDRA I KLINIKA ONKOLOGII
KATEDRA ILEKCYJNY
Data: 28-04-2016 13358
Podpis: jcb

OCENA

rozprawy doktorskiej lek.Doroty Syguły „ Ocena przydatności oznaczania mezoteliny w diagnostyce płynu opłucnowego o różnej etiologii”

Rak płuca i złośliwy międzybłoniak opłucnej to najistotniejsze przyczyny powstawania nowotworowego wysięku opłucnowego. Jako jeden z najczęstszych objawów zaawansowanego procesu nowotworowego występuje w przebiegu raka płuca u 7 do 23% ogółu chorych. Często proces ten przebiega bezobjawowo. Może być spowodowany bezpośrednim naciekaniem opłucnej przez nowotwór lub wystąpieniem przerzutów do opłucnej. Chorzy z obecnością wysięku opłucnowego manifestują jego obecność dusznością, kaszlem, bólem w klatce piersiowej, zmęczeniem, spadkiem wagi ciała.

Płyn w jamie opłucnej jest w większości przypadków pierwszym objawem najczęstszego pierwotnego nowotworu opłucnej jakim jest złośliwy międzybłoniak.

Pomimo tego, że nowotwór ten należy do nowotworów rzadko występujących, liczba zachorowań w Polsce z roku na rok wzrasta. W roku 2013 zarejestrowano w Polsce 326 nowych zachorowań. Występuje zazwyczaj po 60 roku życia, częściej u mężczyzn. Po bardzo długim okresie inkubacji trwającym nawet 40 lat, rozwija się proces nowotworowy mający ścisły związek patogenetyczny z narażeniem na włókna azbestu, szczególnie krocydolitu. W diagnostyce do dnia dzisiejszego markery molekularne nie są uznawane jako pomocne w rozpoznawaniu tej jednostki chorobowej. Znaczenie rokownicze wykazuje jedynie test oparty na analizie ekspresji 4 genów (TM4SF1/PKM2, TM4SF1/ARHGDI1, COBLL1/ARHGDI1) wykonany metodą RT-PCR. Potwierdzono, że nadekspresja czynnika proangiogenetycznego- śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Gromadzenie płynu w opłucnej może być również spowodowane wieloma innymi przyczynami takimi jak chłonnokotok związany z zajęciem przez nowotwór układu chłonnego, niewydolnością serca, stanami zapalnymi w obrębie płuc i opłucnej czy

marskością wątroby. Wymaga to szczególnej diagnostyki celem określenia przyczyny pierwotnej powstania wysięku opłucnowego.

Płyn w jamie opłucnej w przebiegu raka płuca najczęściej ma charakter wysiękowy. Oszacowano, że 46-77% wysiękowych płynów ma związek z nowotworem.

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne dotyczące nowotworów złośliwych w Polsce z roku 2013, potwierdzające, że nowotwory złośliwe płuca są nadal dominującym nowotworem złośliwym u mężczyzn, a diagnostyka złośliwego międzybłoniaka opłucnej stale napotyka na problemy, temat rozprawy doktorskiej przedstawionej do mojej oceny jest z punktu widzenia onkologa klinicznego wysoce interesujący a zagadnienia w niej poruszane są ze wszech miar aktualne i mogą mieć odniesienie do naszej praktyki klinicznej.

Główne cele pracy dotyczyły oceny wartości diagnostycznej oznaczania stężenia białka rozpuszczalnego związanego z mezoteliną (SMRP), określenia przydatności badania stężenia SMRP w surowicy i w płynie opłucnowym w procesie wykrywania złośliwego międzybłoniaka opłucnej, jako przyczyny gromadzenia płynu, porównanie dokładności diagnostycznej badania stężenia SMRP i CEA (antygen karcynoembrionalny) w surowicy i w płynie opłucnowym w określaniu charakteru płynu oraz oceny przydatności równoczesnego oznaczania stężenia SMRP i CEA w surowicy i w płynie opłucnowym w procesie wykrywania nowotworowego charakteru płynu.

Praca obejmuje 93 strony tekstu napisanego zrozumiałym i przystępnym dla czytelnika językiem w tym wstęp, założenia i cele pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Rozprawa poprzedzona jest spisem treści, skrótów ,

wykazem 7 tabel i 21 rycin a zakończona jest spisem 105 pozycji piśmiennictwa oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim.

We wstępie doktorantka przedstawia zagadnienia związane z anatomią i fizjologią opłucnej, patofizjologią płynu w jamie opłucnej, płynem opłucnowym w chorobach nowotworowych. Ze szczególną starannością opisuje zagadnienia związane ze złośliwym międzybłoniakiem, z uwzględnieniem epidemiologii, etiologii, obrazu klinicznego oraz markerów nowotworowych. W sposób wyczerpujący doktorantka opisała tematykę związaną z markerem będącym jej głównym elementem badań mezoteliną.

W kolejnym rozdziale dysertacji Pani Doktor przedstawiła założenia i cele pracy przedstawione powyżej.

W rozdziale materiał opisała grupę badaną, którą stanowiło 85 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Chorób Płuc i Gruźlicy w Zabrze z powodu stwierdzenia płynu w jamie opłucnej. Chorych podzielono na 3 grupy: 1- chorzy na międzybłoniaka opłucnej (n=26), 2- chorzy na nowotwory gruczołowe (n=35) w tym na raka płuca (n=24), raka jelita grubego (n=4), raka piersi (n=3), raka nerki (n=2), raka gruczołu krokowego (n=1) i raka przełyku (n=1), 3- chorzy na schorzenia nieonkologiczne (n=24) w tym niewydolność krążenia (n=10), sarkoidoza (n=2), wysiękowe zapalenie opłucnej (n=9), marskość wątroby (n=2) i reumatoidalne zapalenie stawów (n=1).

Grupę 4 stanowili byli pracownicy Zakładu Materiałów Izolacyjnych , u których doszło do zawodowego narażenia na działanie azbestu. W grupie 1,2 i 3 oznaczono poziom SMRP i CEA w surowicy oraz w płynie opłucnowym, a w grupie 4 zbadano jedynie poziom SMRP w surowicy. Poszczególne grupy zostały zobrazowane dodatkowo za pomocą rycin i tabeli. Kolejny rozdział opisuje wybrane metody do pomiaru stężenia markerów oraz do oznaczenia stężenia SMRP i CEA, które nie budzą moich zastrzeżeń. Rozdział zakończony jest przedstawieniem prawidłowego sposobu przeprowadzenia analizy statystycznej.

Następnie doktorantka prezentuje otrzymane wyniki poparte 5 tabelami oraz 14 rycinami, które ułatwiają analizę przedstawionego materiału. Dotyczą one stopnia narażenia na działanie azbestu w poszczególnych grupach badanych, analizy badań cytologicznych, stężenia SMRP i CEA w surowicy i płynie opłucnowym w poszczególnych grupach, analizy czynników prognostycznych w różnicowaniu grup badanych oraz oceny jakości diagnostycznej oznaczania stężenia SMRP i CEA w surowicy i płynie opłucnowym w celu detekcji grup badanych. Najistotniejszym uzyskanym wynikiem było stwierdzenie wyższych wartości średnich stężeń SMRP w surowicy i w płynie opłucnowym w grupie chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w porównaniu do innych grup badanych. Najpoważniejszym mankamentem ocenianej przeze mnie dysertacji są liczby chorych w poszczególnych grupach analizowanych. Zrozumiałą sytuacją jest liczba chorych na międzybłoniaka (n=26), gdyż jak zostało to zaznaczone przez doktorantkę i przeze mnie to rzadka choroba nowotworowa. Natomiast rak płuca to epidemia i wydaje się, że bardziej uzasadnione byłoby zwiększenie tej grupy (n=24), a nie rozdrabnianie analizy na podgrupy z rozpoznanymi innymi nowotworami. Największe zastrzeżenie mam do podgrup z rakiem jelita grubego (n=4 ?), rakiem piersi (n=3 ?), rakiem nerki (n=2 !), rakiem gruczołu krokowego (n=1 !), rakiem przełyku (n=1 !). Doktorantka nie wzięła pod uwagę odmienności dotyczącej tych nowotworów zarówno co do diagnostyki, leczenia jak również rokowania. Biorąc pod uwagę jednostkę w której powstała rozprawa doktorska, warto

kontynuować badania, biorąc pod uwagę wyłącznie złośliwego międzybłoniaka opłucnej i raka płuca w porównaniu do schorzeń nieonkologicznych, które powinny stanowić również jednorodną grupę chorych. Można rozważyć badanie wielośrodkowe, które daje szansę zebrania jednorodnego materiału w krótkim czasie.

W dalszej kolejności doktorantka poprawnie przeprowadziła dyskusję w oparciu o piśmiennictwo, głównie z ostatnich kilkunastu lat, które ukazało się w renomowanych czasopiśmie medycznych o zasięgu światowym. Argumentuje tym samym właściwie wybrany kierunek przeprowadzonych badań, będących tematem dysertacji.

Kończąc rozprawę Doktorantka przedstawiła wnioski na podstawie osiągniętych wyników, które w pełni odpowiadają na postawione sobie na wstępie rozprawy cele.

Udowodniła, że pomiar stężenia SMRP w płynie opłucnowym jest dobrym uzupełnieniem badania cytologicznego, w procesie wykrywania nowotworowego charakteru płynu. Potwierdziła, że pomiar stężenia SMRP w surowicy jest dobrym badaniem wykrywającym międzybłoniaka złośliwego opłucnej, jako przyczyny gromadzenia płynu w jamie opłucnej. Wniosek ten jest dla mnie najistotniejszy i może zostać wykorzystany w codziennej pracy zarówno onkologa jak i pulmonologa. Równie istotnym stwierdzeniem jest udokumentowanie, że badanie stężenia SMRP w płynie opłucnowym posiada wyższą dokładność diagnostyczną niż oznaczenie stężenia CEA w płynie, w procesie wykrywania nowotworowego charakteru płynu. Doktorantka udowodniła, że równoczesne oznaczenie SMRP i CEA w płynie wykazuje wyższą dokładność diagnostyczną w porównaniu z badaniem stężenia pojedynczych markerów, w określaniu charakteru płynu opłucnowego.

Podsumowując, pomimo moich uwag co do liczebności grup analizowanych, uważam, że przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska posiada znaczącą wartość naukową, która może zostać wykorzystana w praktyce klinicznej i może być początkiem prowadzenia dalszych badań nad poruszonymi zagadnieniami przez Doktorantkę.

Lekarz Dorota SYGUŁA wykazała umiejętność krytycznego myślenia, prawidłowego wyciągania wniosków, właściwego przeprowadzenia dyskusji oraz zgodnego z obowiązującymi zasadami posługiwania się piśmiennictwem. Dostrzegłem pojedyncze błędy stylistyczne i edytorskie.

Moja ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest pozytywna i spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U.Nr 65,poz.595, z późn.zm.)

Wnoszę zatem do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w
Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lekarza Doroty
Szygły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

6060297 Prof. dr hab. n. med. Ryszard Ramiak
specjalista: chemioterapia nowotworów
onkolog kliniczny

Poznań 22/04/2016